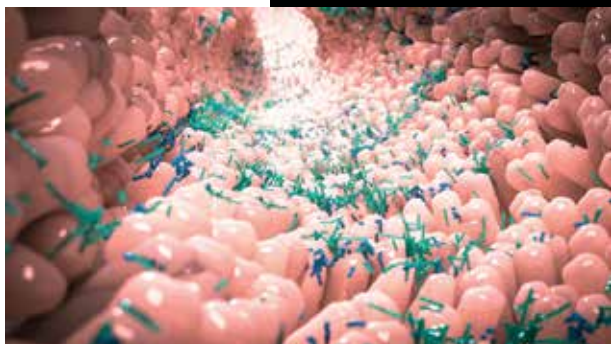


Microbioma humano

*María Cristina Moreno del Castillo^a,
Jorge Valladares-García^a, José Halabe-Cherem^{b,*}*



Resumen

El estudio del microbioma humano ha crecido de manera exponencial en la última década, y su importancia en el proceso de salud enfermedad del ser humano se hace cada vez más evidente. Se le ha implicado en múltiples enfermedades autoinmunes, autoinflamatorias, en cáncer, obesidad, síndrome metabólico y riesgo cardiovascular.

La transgresión del microbioma en ocasiones puede ocurrir por el abuso de ciertos fármacos como antibióticos e inhibidores de bomba de protones, entre otros. Reestablecer el equilibrio entre la microbiota y el ser humano debe de ser prioritario para mantener la salud del individuo.

Palabras clave: Microbioma humano, microbiota, probióticos, prebióticos, metabolismo.

Human microbiome

Abstract

The study of the human microbiome has grown exponentially in the last decade and its importance in the human

health-disease process is becoming more and more evident. It has been implicated in multiple autoimmune and autoinflammatory diseases, cancer, obesity, metabolic syndrome and cardiovascular risk. The transgression of the normal composition of the microbiome can sometimes occur due to the abuse of drugs such as antibiotics and proton pump inhibitors, among others. Re-establishing the balance between the microbiota and the human being must be a priority to maintain the health of the individual.

Key words: Human microbiome, microbiota, probiotics, prebiotics, metabolism.

INTRODUCCIÓN

El concepto de *salud* se torna cada vez más complejo a raíz de la constante redefinición de criterios de normalidad y a la influencia de factores ambientales.

Durante el estudio de la medicina como disciplina, se ha manejado que el hombre y el microbio son primordialmente antagonistas en una guerra en la que nuestra mejor arma es el desarrollo de nuevos y mejores antibióticos. Sin embargo, en años recientes, se ha establecido que la interacción que existe entre el ser humano y las comunidades de microorganismos que habitan en nosotros, goza de mayor complejidad¹.

^aResidente de Medicina Interna. Centro Médico ABC. Ciudad de México, México.

^bJefe de la División de Estudios de Posgrado. Facultad de Medicina. UNAM. Ciudad de México, México.

*Correspondencia: José Halabe Cherem
Correo electrónico: jhalabe@unam.mx

Recibido: 11-mayo-2018. Aceptado: 25-mayo-2018.

Tabla 1. Definiciones operacionales^{4,6,7}

Microbiota	Comunidad de microorganismos en un hábitat específico
Microbioma	Microbiota y su función en dicho entorno
Metagenoma	Total de genes de una comunidad de microorganismos
Metaboloma	Total de metabolitos producidos por una comunidad de microorganismos
Transcriptosoma	Cantidad de genes de transcripción en una comunidad de microorganismos
Resistoma	Reservorio de genes responsables de resistencia a antibióticos
Probióticos	Microorganismos que se pueden ingerir y que tienen como fin algún efecto benéfico en el hospedero
Prebióticos	Nutrientes que favorecen el crecimiento de microbiota beneficiosa
Simbiontes	Combinación de prebióticos y probióticos
Patobiontes	Comensales del ser humano que bajo la influencia de un entorno adecuado pueden producir enfermedad
Bacteriocinas	Péptidos antimicrobianos por bacterias

En el intestino, únicamente, se han caracterizado cientos de cepas bacterianas y más de 9 millones de genes que comprenden más de 3,000 millones de células. Esto representa aproximadamente 0.5-2 kg del peso corporal total de cualquier individuo^{2,3}, y es su misma diversidad, a la que se le ha implicado en muchas enfermedades que incluyen la esfera gastrointestinal, neurológica, enfermedades autoinmunes y antiinflamatorias^{1,4}. La importancia que ha ido tomando este tema se refleja, además, en el crecimiento exponencial del número de artículos publicados que existen al respecto¹.

Desde hace 10 años, aproximadamente, fue establecido el Proyecto Microbioma Humano, del Instituto Nacional de Salud en Estados Unidos (Human Microbiome Project, NIH), cuya finalidad ha sido la de caracterizar la microbiota normal en voluntarios sanos, el impulsar la investigación en diversas áreas de la genómica y la clínica, así como el enfrentar las implicaciones éticas que de esto se derivan⁵.

De todo lo anterior, nace la necesidad de que el médico clínico se mantenga al tanto de la evolución de los conceptos y del impacto que tiene y continuará teniendo para la medicina del siglo XXI la investigación en este campo.

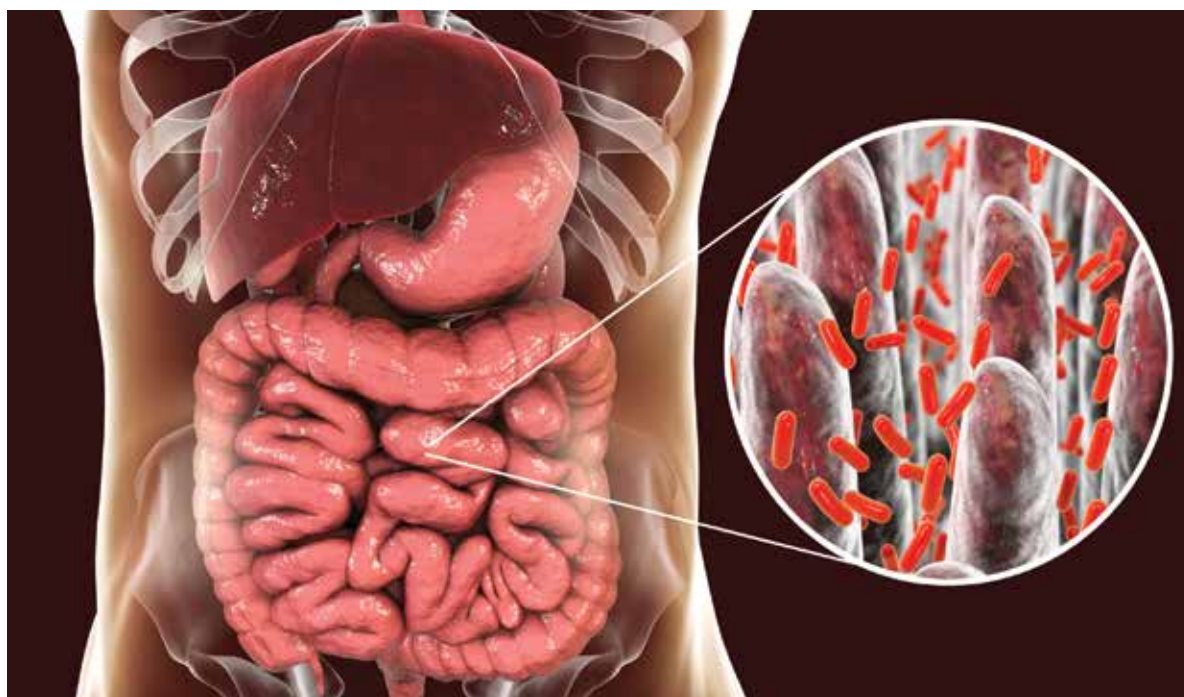
El objetivo de este escrito, es el de sintetizar las bases para comprender el estudio del microbioma, así como el de resumir la relevancia que pudiera tener esto para la práctica médica.

Para la adquisición de bibliografía se realizó una

búsqueda en la base de datos del Proyecto Microbioma Humano, así como en PubMed, de artículos relacionados al tema, publicados en los últimos diez años (2008-2018). Se dio prioridad a artículos de revistas de alto impacto, artículos de revisión y a ensayos clínicos controlados que aportaran el mayor nivel de evidencia. Los términos de búsqueda incluyeron “microbioma”, “microbiota”, “history of microbiome”, “human microbiome project”, “microbiome birth”, “probiotics”, “prebiotics”. Con base en los resultados obtenidos se continuó la búsqueda de diferentes subtemas de investigación, utilizando términos como “microbiota and cardiovascular disease”, “microbiota obesity”, “microbiota endocrinology”, “microbiota pharmacology”, “microbiota inflammatory disease”, “microbiota asthma”, “microbiota lupus”, “microbiota rheumatoid arthritis”, “microbiota cancer”, “microbiota diabetes”.

DEFINICIONES E HISTORIA NATURAL

La *microbiota* se define como la comunidad de microorganismos que ocupa un hábitat específico, mientras que el término de *microbioma* se refiere a la microbiota y a la función que cumple dentro de dicho entorno. El *metagenoma* se refiere al total de genes dentro de una comunidad específica de microbios, el *metaboloma* se refiere a la cantidad de metabolitos (aminoácidos, oligosacáridos, etc.). *Probióticos* son aquellos microorganismos que se pueden ingerir y que tienen como fin algún efecto benéfico en el hospedero; *prebióticos* se refiere a los nutrientes que



favorecen el crecimiento de microbiota beneficiosa y que generalmente comprende carbohidratos que no digiere el humano (fibra). *Simbiontes* son la combinación de prebióticos y probióticos, *bacteriocinas* son péptidos antimicrobianos producidos por bacterias. Los *patobiontes* son aquellos microbios comensales del ser humano que bajo la influencia de un entorno adecuado pueden producir enfermedad. *Resistoma* es el reservorio de genes responsables de resistencia a antibióticos, que se encuentra en el metagenoma de la microbiota y que puede ser transmitido de madre a hijo al momento del nacimiento^{4,6,7} (tabla 1).

Los humanos adquirimos la microbiota al momento de nacer y su composición dependerá de la vía de nacimiento (vaginal o cesárea). Ya desde entonces se hace una distinción entre el tipo de bacterias que predomina en el neonato, que pueden ser similares a los que se encuentran en intestino y vagina de la madre o como las que se encuentran en la piel. La microbiota intestinal de los niños que nacen por cesárea tiene mayor proporción de especies y cepas como *Bacteroides* sp, *Escherichia-Shigella* y *Clostridium difficile*⁸. Posteriormente, la maduración microbiana se ve influenciada por el tipo de

alimentación que reciben los niños, particularmente tras suspender la lactancia materna. El microbioma maduro de un adulto se adquiere alrededor de los 3 años de edad⁷ y va variando durante toda la vida dependiendo de una serie de factores como el sexo, el índice de masa corporal⁹, el consumo de la fibra que se encuentra en frutas y algunos vegetales, así como del nivel de actividad física¹⁰.

FUNCIONES DE LA MICROBIOTA

La microbiota normal cumple con múltiples funciones, como las endocrinas, la señalización neurológica, la modificación de la densidad mineral ósea, la maduración del sistema inmune, la inhibición de patógenos, la síntesis de vitaminas (K, B₁₂ y folato), el metabolismo de las sales biliares y la modulación de algunos fármacos⁴.

La microbiota se puede considerar un órgano con un nivel de actividad productora y depuradora comparable con la del hígado. Existen diferentes mecanismos que se han descrito, entre los cuales se encuentran reducción, hidrólisis, desnitración, descabroxilación, desconjugación, remoción del succinato y formación de grupos amino, entre otros¹¹. En la piel, la microbiota estimula y regula al sistema

inmune, y varía de acuerdo al microambiente (húmedo, seco, sebáceo, plantas). Puede ser causante de algunas enfermedades no solamente infecciosas, por ejemplo, el desequilibrio en la microbiota con predominio de *S. aureus* se ha asociado a desarrollo de dermatitis atópica¹².

ANTIBIÓTICOS, PREBIÓTICOS Y PROBIÓTICOS

Se conoce que ciertos microorganismo intestinales producen antibióticos con efectos importantes a nivel de su ecosistema bacteriano¹³. Por ejemplo, *S. mutans*, comensal natural de la flora de la mucosa oral secreta las mutanobactinas, péptidos no ribosomales que evitan la invasión de la *C. Albicans*, al detener su conversión a hifas¹⁴. A su vez, el uso de antibióticos afecta la microbiota cambiando las poblaciones bacterianas presentes y generando productos metabólicos que pueden tener efectos contraproducentes^{11,13,15}.

Los probióticos son bacterias vivas (p. ej., *Bifidobacterias* y *Lactobacillus*) que se ingieren por el humano para ayudar a restablecer una flora intestinal sana, mientras que los prebióticos son oligopolisacáridos fermentables (p. ej., fructooligosacáridos) que ayudan al crecimiento de las “bacterias buenas”¹⁶.

Su uso en algunas patologías, como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII)¹⁷ y la miastenia gravis¹⁸, ha demostrado mejorar el curso de la enfermedad. De igual forma, han demostrado beneficio en el metabolismo óseo mediante la estimulación de la absorción del calcio intestinal y mejoría en la sensibilidad a la insulina¹⁹.

Se ha informado un beneficio al utilizar probióticos de forma sistemática para prevenir complicaciones secundarias al uso de antibióticoterapia en pacientes hospitalizados, pudiendo incluso reducir la incidencia de infección por *C. difficile* hasta en un 50%. El efecto fue mayor si se administraban durante los primeros 2 días del inicio del tratamiento, sin embargo, no se ha logrado establecer la especie, ni la dosis ideal²⁰.

El uso de probióticos disminuye la presión arterial, efecto que se ha observado más cuando se consumen durante ≥ 8 semanas, cuando contienen $\geq 10^{11}$ unidades formadoras de colonias y cuando están compuestos por diversas especies. Esta aso-

ciación podría explicarse por su contribución en la disminución en el peso corporal, mejoría en valores glucémicos y perfiles lipídicos²¹, aunque existen otros probables mecanismos en modelos murinos con dieta alta en sal. Esta dieta ha demostrado promover una respuesta TH17 dañina, vinculada con autoinmunidad y depleción de *Lactobacillus murinus* intestinales, que al ser suplementados en los ratones previno el desarrollo de hipertensión²².

A pesar de ser beneficiosos y relativamente seguros, hay que tener en cuenta que poblaciones susceptibles (en especial pacientes críticos, inmunocomprometidos, con neutropenia y postoperados) pueden presentar efectos adversos severos y potencialmente letales, como sepsis, fungemia e isquemia gastrointestinal²³.

TRASPLANTE FECAL

En los últimos años, se ha estudiado el beneficio del trasplante fecal en la infección por *Clostridium difficile* para reconstituir la biota sana del tracto gastrointestinal como último recurso después del fracaso de terapias convencionales. En la enfermedad recurrente por este patógeno, su uso se ha asociado con tasas de curación de hasta el 90% y por su alta efectividad e inocuidad, se ha propuesto como tratamiento de primera línea en pacientes con infección grave²⁴. Al parecer, este tratamiento no sólo resuelve los síntomas de la infección, sino que modifica el metagenoma intestinal. En un estudio de muestras fecales realizado a sujetos con recurrencias por *C. difficile*, se les identificó un abundante número de genes de resistencia a antibióticos, mucho más que el de controles sanos y de donadores de materia fecal, los cuales disminuyeron de manera dramática tras el trasplante²⁵.

Todavía es motivo de debate el método de administración más efectivo, que puede ser por medio de infusión a través de sonda nasogástrica, cápsulas vía oral o por vía colonoscópica^{26,27}. Incluso hemos descrito el caso satisfactorio de una paciente a quien se le realizó trasplante domiciliario mediante la infusión rectal de 100 ml con jeringa de 5 ml²⁸.

Algunas enfermedades del tracto gastrointestinal en las que se ha estudiado su uso es, por ejemplo, en enfermedad inflamatoria intestinal²⁹ con reducción en los síntomas, disminución en la cantidad



de medicamentos usados y en cierto porcentaje, incluso, con inducción a la remisión³⁰, pero también en entidades nosológicas como el síndrome de intestino irritable (SII) y en la constipación idiopática²⁶.

Además, se ha propuesto como tratamiento en enfermedades extraintestinales como artritis reumatoide, autismo, síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2 y esclerosis múltiple^{26,31}.

Uno de los efectos adversos identificados que atrajo mucho interés, en estudios realizados en animales³² y en reportes de caso de humanos³³, fue la asociación del trasplante con una obesidad acelerada en los pacientes receptores de donadores obesos, lo que ha motivado a seleccionar donadores que, aparte de los demás criterios de selección, tengan una índice de masa corporal (IMC) normal, para evitar la transferencia de microbiota obesogénica.

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR, SÍNDROME METABÓLICO Y OBESIDAD

La dieta y el grado de actividad física son capaces de modificar la producción de metabolitos que participan en la etiopatogenia de la enfermedad cardiovascular (CV)^{34,35}.

Existen 3 metabolitos que han mostrado una correlación importante con instauración y progresión de esta enfermedad: trimetilamina (TMA), ácidos grasos de cadena corta y los ácidos biliares secundarios³⁶. El TMA se obtiene de nutrientes con alto contenido graso (p. ej., fosfatidilcolina) y se metaboliza en el intestino por diversas bacterias y por diferentes vías³⁷, posteriormente llega al hígado por la circulación portal y las monooxigenasas portadoras de flavina sintetizan el N-óxido de trimetilamina (TMAO)³⁸. El TMAO promueve la aterosclerosis, la trombosis, la falla cardíaca, la formación de macrófagos espumosos, fibrosis, entre otros^{36,37,39}. En modelos con animales se ha demostrado que su inhibición (creación de TMA-TMAO), disminuye la aterosclerosis⁴⁰, pero hacen falta estudios en humanos.

El microbioma, sobre todo el intestinal, puede ser considerado como un órgano endocrino, ya que tiene la capacidad de secretar diferentes agentes con efectos metabólicos que mediante su interacción con receptores altamente selectivos del huésped generan diversas respuestas biológicas^{34,41}.

Ejemplos de sustancias con actividad hormonal

son los ácidos biliares secundarios, ácidos grasos de cadena corta (acetato, butirato, propionato), polisacárido A, TMAO, catecolaminas, entre muchos otros⁴¹. Es importante mencionar que el efecto de estas sustancias no solo se manifiesta a nivel local, sino que pueden cumplir con funciones extraintestinales⁴². Otro ejemplo, es la síntesis de indol-3-propiónico a partir del metabolismo del triptófano el cual se ha asociado con efectos antiinflamatorios y mejoría de resistencia a la insulina en DM⁴³.

En el campo de la diabetes mellitus (DM), se ha informado que el microbioma intestinal produce pequeños metabolitos lipídicos, que ejercen su efecto en receptores acoplados a proteína G. Uno de estos, es producido por *Gemella Spp* (N-oleoyl serinol) y activa al receptor acoplado a proteína G 119 con grado de potencia similar a su contraparte endógena^{44,45}. Lo anterior tiene una gran implicación en la obesidad y la diabetes, ya que la activación del receptor tiene una función en la homeostasis de la glucosa mediante la liberación de péptido similar a glucagon tipo 1 (GLP-1)⁴⁴.

Hay una amplia asociación entre los cambios en la microbiota en edades muy tempranas de la vida y la generación de la obesidad, esto se ha asociado desde la vía de nacimiento hasta el uso de antibióticos⁴⁶. Posteriormente, la modificación de la microbiota intestinal por diferentes factores (alimentación, infecciones, etc.) genera bacterias con potencial obesogénico, reduciendo la microbiota “buena”^{46,47}.

Se ha demostrado que en ratones a los que se les da una dieta occidental (alta en carbohidratos y grasas) y que poseen microbiota propia, comparados con ratones modificados para estar libres de microbiota, los primeros tienen mayor ganancia de peso, intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina, dando una asociación entre el microbioma intestinal y la génesis de la obesidad. En estudios, tanto en animales como en humanos, se ha caracterizado un incremento en la relación Firmicutes/Bacteroidetes en individuos obesos⁴⁸.

En cuanto a la homeostasis energética, el microbioma intestinal puede generar una respuesta a la baja o a la alta, dando en la disbiosis un estado con tendencia a la obesidad por disminución del consumo energético^{49,50}. Una dieta alta en fibra y baja

en grasas, en individuos obesos y con sobrepeso, mejora la microbiota intestinal disminuyendo los síntomas asociados⁵¹. Una dieta baja en calorías, disminuye los niveles de l-carnitina y colina (que al metabolizarse por el microbioma intestinal produce TMA), y esta disminución predice una mejoría en la adiposidad y disminución del peso⁵². Incluso, la cirugía bariátrica se ha relacionado con una modificación en la microbiota, siendo parte de las causas de la mejoría en la obesidad⁵³.

El uso de simbiotes, ha demostrado ser beneficioso en el síndrome metabólico a través de 4 mecanismos distintos⁵⁴: la activación del receptor acoplado a proteína G 43 (GPR-43) en las células L que estimulan la secreción de péptido similar a glucagon 1 y 2 (GLP-1 y 2), el aumento de la actividad de la hidrolasa de las sales biliares y la actividad antiinflamatoria y una regulación a la baja del sistema de respuesta endocanabinoide.

En el hígado graso no alcohólico, el grado de severidad se ha asociado con disbiosis intestinal: la abundancia de *Bacteroides* se asocia independientemente con esteatohepatitis no alcohólica (que denota mayor severidad por tener un componente inflamatorio), y fibrosis hepática $\geq$ F2 con la abundancia del género *Ruminococcus*⁵⁵.

GASTROENTERITIS, CONSTIPACIÓN Y SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE

El uso de *Lactobacillus*, *S. thermophilus* y *Bifidobacterium bifidus* en gastroenteritis aguda^{15,56}, niños con diarrea severa por *Salmonella* y *Rotavirus*, concluyó en que la administración por 7 días de un probiótico compuesto por *Bacillus mesentericus*, *Clostridium butyricum* y *Enterococcus faecalis* (BIO-THREE) fue eficaz para disminuir los síntomas y severidad del cuadro⁵⁷.

Los probióticos con cepas *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* se han usado para la constipación diagnosticada por criterios de Roma II o III y son beneficiosos para disminuir el tiempo de tránsito intestinal⁵⁸. En el SII se ha visto que existe una diferencia en la microbiota intestinal comparado con sujetos sanos, sin lograr identificar un perfil microbiológico específico⁵⁹, pero probablemente asociado con excitabilidad de neuronas de la sub-

mucosa por derivados del metabolismo bacteriano alterando el eje intestino-cerebro y que pudiera tener respuesta terapéutica a probióticos e incluso trasplante fecal^{26,60}.

ENFERMEDADES INFLAMATORIAS, AUTOINMUNES Y ALERGIAS

Se ha postulado que la autoinmunidad, la inflamación y las alergias están relacionadas con factores ambientales como microbiota oral, de vía aérea e intestinal. Este fenómeno puede explicarse por la pérdida de la tolerancia inmunológica ante la presencia de bacterias, pero también por su producción de metabolitos con propiedades inmunomoduladoras^{61,62}.

La vía de nacimiento por cesárea confiere un riesgo hasta 20% mayor de padecer asma, lo que está probablemente relacionado con la adquisición del microbioma al nacer⁶³.

Algunos estudios sugieren que en la artritis reumatoide (AR) el proceso de autoinmunidad tiene un origen extraarticular. Se cree que está altamente asociado a enfermedad periodontal, especialmente por la presencia de la bacteria *Porphyromonas gingivalis*, que posee un gen que codifica la enzima peptidilargininadeaminasa, la cual es responsable de la citrulinación de péptidos de la mucosa oral (vimentina, queratina, alfa-enolasa). Estos péptidos citrulinados generan epítopes que el sistema inmune reconoce y ante los cuales pierde tolerancia. A raíz de esto, se producen anticuerpos antipéptidos citrulinados, que pueden ser encontrados hasta una década antes de presentar manifestaciones clínicas de la enfermedad⁶¹. Se ha identificado que pacientes con espondiloartritis, artritis psoriásica, lupus eritematoso sistémico (LES), asma y miastenia gravis, tienen sus propios perfiles de microbiota intestinal asociados sobre todo a la regulación del sistema inmune y en la cual el tratamiento con diversas dietas y probióticos son motivo de estudio^{18,64-66}.

En el LES, por ejemplo, las manifestaciones clínicas pueden estar influenciadas por el tipo de microbiota y la fluctuaciones de la misma puede llevar a brotes; la razón entre *Firmicutes/Bacteroidetes* se encuentra disminuida en comparación con personas sanas⁶⁶ y en modelos experimentales en ratones con

nefritis lúpica se encontró una importante disminución de *Lactobacillus*, que al ser suplementados mejoraron el curso de la enfermedad⁶⁷.

MICROBIOTA Y CÁNCER

Desde hace mucho tiempo se identifica a microbios como carcinógenos⁶⁸. Son particularmente conocidos el virus del papiloma humano (VPH) en el cáncer cérvico-uterino y la presencia de *Helicobacter pylori* en cáncer gástrico⁶⁹. Sin embargo, no sólo se observa mayor prevalencia de neoplasias malignas en relación a un único microbio, sino a perfiles específicos de microbiota que pudieran actuar localmente o a distancia mediante inmunomodulación, inestabilidad del genoma, proinflamación e incluso, promoviendo metástasis⁷⁰. Estos perfiles se han estudiado en todo el trayecto del aparato digestivo desde la cavidad oral, el esófago, vesícula biliar, intestino, páncreas e hígado^{71,72}.

Se ha visto que pacientes con neoplasias colónicas tienen aumento en la presencia de *E. coli* en heces, pero también, que personas con colitis crónica e inflamación (que también poseen sus propios perfiles microbiológicos específicos), corren mayor riesgo de padecer cáncer colorrectal (CRC), mismo que disminuye con el consumo de aspirina^{73,74}. Otro punto de regulación local y sistémica importante por parte de la microbiota es la síntesis de ácidos biliares secundarios⁴. Ciertos perfiles microbiológicos producen estos tipos de ácidos biliares que parecen tener funciones endocrinas a través de la activación de receptores nucleares en hígado e intestino (particularmente el receptor farnesoide X) y que se han asociado con neoplasia gastrointestinal y carcinoma hepatocelular⁷⁵. Se ha postulado la teoría de que modular el eje de ácidos biliares-microbioma suprimiendo fenotipos agresivos podría promover la supresión tumoral⁷⁶.

De igual forma, ciertos tipos de metaboloma actúan a distancia a través de percepción de quórum por péptidos⁷⁴ o de patrones moleculares asociados a patógenos (PMAP)⁷⁰. La percepción de quórum por péptidos se refiere a un método de señalización utilizado principalmente por bacterias grampositivas para la regulación de la expresión génica de una colonia completa con base en la concentración de



moléculas (p. ej., para que las bacterias actúen en conjunto produciendo bioluminescencia, antibióticos, biofilm o factores de virulencia⁷⁷. En el contexto de cáncer, se ha postulado que una microbiota específica puede promover las metástasis tumorales a través de esta forma de señalización puesto que induce, entre otros, factores de crecimiento epidermoide y angiogénesis⁷⁴.

Un ejemplo de acción a distancia por PMAP, es el lipopolisacárido (LPS), un componente de la membrana externa de bacterias gramnegativas, que activa a los receptores tipo Toll 4 (TLR4) generando inflamación y volviéndose carcinogénico, particularmente estudiado por su rol en el cáncer hepatocelular⁷⁸ y adenocarcinoma pancreático^{79,80}.

Además, es posible que la microbiota llegue a tener un papel para el desarrollo de técnicas de tamizaje más efectivas como un marcador tumoral. Ya está siendo estudiado en detección temprana de CRC a través de la detección de microbios como *Clostridium symbiosum* en materia fecal^{81,71}.

METABOLISMO DE FÁRMACOS

Como ya hemos mencionado, la microbiota tiene la capacidad de modificar el entorno en el que se encuentra mediante la producción de sustancias activas, al mismo tiempo, esos cambios modifican la respuesta inmune del hospedero, logrando una tendencia protectora o dañina⁸².

Los xenobióticos, como los fármacos, pueden sufrir una modificación por el microbioma de manera directa o indirecta⁸³. Un ejemplo es la conversión del quimioterapéutico 5-flouracilo a 5-flourouridina monofosfato a través de la vía del metabolismo ribonucleotido bacteriano, lo que aumenta su actividad⁸⁴.

Las modificaciones directas mediante procesos enzimáticos como acetilación, reducción, entre otros, alteran la estructura química de los fármacos⁸⁵. La transformación de la prodroga sulfasalazina por las azoreductasas de la microbiota la convierte en ácido 5-aminosalicílico (su forma activa)⁸⁶. Algunos fármacos, pueden tener disminución en su actividad como en el caso de la digoxina, que se

inactiva por una reductasa producida por el *Actinobacterium eggerthella lenta*⁸⁷.

La producción microbiana de p-cresol que compete con el paracetamol para ser metabolizada por el hígado, lo que genera secundariamente aumento de cantidades séricas del fármaco y contribuye a su toxicidad⁸⁸.

La microbiota puede mejorar la función de los agentes quimioterapéuticos, por ejemplo de los inhibidores de PD-1⁸⁹. En pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas y cáncer urotelial, en quienes se modificó la microbiota intestinal por uso previo de antibióticos y posteriormente recibieron tratamiento con anti PD-1/anti PD-L1 (ATB), hubo una disminución de la supervivencia total y la supervivencia libre de progresión⁹⁰. En el mismo estudio, el uso de antibióticos previos predijo la resistencia al bloqueo de PD-1 y determinó que la presencia de *Akkermansia muciniphila* en las heces de los pacientes, es un factor de beneficio en la respuesta a esta inmunoterapia⁹⁰. Este hallazgo es secundario a secreción de IL-12, que es liberado en respuesta a *A. muciniphila*, ayudando a las células T producir una respuesta para combatir el cáncer⁹¹.

Múltiples fármacos como los antibióticos, inhibidores de la bomba de protones, analgésicos no esteroideos, antipsicóticos, antidiabéticos y quimioterapéuticos⁹² tienen efectos sobre la composición de la flora gastrointestinal⁹³. Los inhibidores de la recaptura de serotonina, tienen efectos antibacterianos por medio de inhibidores de la bombas de flujo bacterianas⁹⁴ y la flora normal orofaríngea y gastrointestinal se modifica con el uso de inhibidores de bomba de protones⁹⁵. Cerca de 60 fármacos se han identificado como modificadores del microbioma y muchos otros más están en estudio⁹⁶.

Conocer más acerca de la interacción de la microbiota intestinal con diversos medicamentos, será de utilidad para personalizar tratamiento específicos, disminuir la toxicidad y mejorar la eficacia y la biodisponibilidad⁹⁷⁻⁹⁹.

CONCLUSIONES

Esta revisión pretende acercar al lector a conocer más los efectos de la microbiota. Se ha descrito que el microbioma normal pasa por un proceso de madu-

ración desde el nacimiento^{7,8} y que de forma normal tiene múltiples funciones en el ser humano debido a su extenso metagenoma^{1,4}, lo que le ha ganado el título de órgano olvidado¹⁰⁰. Está establecido que es la comunidad microbiana (y no solamente la presencia o ausencia de un microorganismo específico), la que se asocia con la salud o enfermedad del individuo y que ésta se modifica mediante la dieta, el estilo de vida, pre y probióticos, pero también gran número de fármacos^{4,6,7,10,16,92,101,102}. Además, puede ejercer sus funciones de forma local o a distancia^{41,74,78} y ya se han establecido perfiles microbiológicos específicos asociados a diferentes patologías, que van desde la gastritis hasta el desarrollo y perpetuación de enfermedades reumatológicas y cáncer. La modificación de la historia natural de la enfermedad mediante dieta y probióticos es de gran importancia, pero también en un futuro mediante la ingeniería de la microbiota y sus metabolitos para restablecer el balance normal⁹⁷⁻⁹⁹.

Es verdad que ha avanzado mucho la investigación en este campo, particularmente a partir de la introducción del Proyecto Microbioma Humano⁵, sin embargo, aún es muy pronto para conocer el impacto que tendrá sobre la práctica médica diaria; lo que es seguro, es que las posibilidades son infinitas¹⁰³. ●

REFERENCIAS

1. Young VB. The role of the microbiome in human health and disease: An introduction for clinicians. Vol. 356, BMJ (Online). 2017.
2. Li J, Jia H, Cai X, Zhong H, Feng Q, Sunagawa S, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. Nat Biotechnol [Internet]. 2014;32(8):834-41. Disponible en: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nbt.2942>.
3. Kuleshov V, Jiang C, Zhou W, Jahanbani F, Batzoglou S, Snyder M. Synthetic long read sequencing reveals the composition and intraspecies diversity of the human microbiome. Nat Biotechnol. 2016;34(1):64-9.
4. Lynch S V., Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. N Engl J Med [Internet]. 2016;375(24):2369-79. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMr1600266>
5. Nih T, Working HMP. The NIH Human Microbiome Project. Genome Res [Internet]. 2009;19(12):2317-23. Disponible en: <http://genome.cshlp.org/content/19/12/2317.full.pdf+html>.

6. Marchesi JR, Ravel J. The vocabulary of microbiome research: a proposal. *Microbiome* [Internet]. 2015;3(1):31. doi.org/10.1186/s40168-015-0094-5.
7. Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe*. 2015;17(5):690-703.
8. Azad MB, Mph TK, Maughan H, Guttman DS, Field CJ, Chari RS, et al. Gut microbiota of healthy Canadian infants : profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *CMAJ*. 2013;185(5):385-94.
9. Haro C, Rangel-Zúñiga OA, Alcalá-Díaz JF, Gómez-Delgado F, Pérez-Martínez P, Delgado-Lista J, et al. Intestinal microbiota is influenced by gender and body mass index. *PLoS One* [Internet]. 2016;11(5):1-16. doi.org/10.1371/journal.pone.0154090
10. Liu Z, Liu HY, Zhou H, Zhan Q, Lai W, Zeng Q, et al. Moderate-intensity exercise affects gut microbiome composition and influences cardiac function in myocardial infarction mice. *Front Microbiol*. 2017;8(SEP):1-11.
11. Giménez-Bastida JA, Martínez Carreras L, Moya-Pérez A, Laparra Llopis JM. Pharmacological Efficacy/Toxicity of Drugs: A Comprehensive Update About the Dynamic Interplay of Microbes. *Journal of Pharmaceutical Sciences* [Internet]. 2017. doi.org/10.1016/j.xphs.2017.10.031
12. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nature* [Internet]. 2018;1-13. doi.org/10.1038/nrmicro.2017.157
13. Mousa WK, Athar B, Merwin NJ, Magarvey NA. Antibiotics and specialized metabolites from the human microbiota. *Nat Prod Rep* [Internet]. 2017;34:1302-31. doi.org/10.1039/C7NP00021A.
14. Joyner PM, Liu J, Zhang Z, Merritt J, Qi F, Cichewicz RH. Mutanobactin A from the human oral pathogen *Streptococcus mutans* is a cross-kingdom regulator of the yeast-mycelium transition. *Org Biomol Chem* [Internet]. 2010;8(24):5486. Disponible en: <http://xlink.rsc.org/?DOI=c0b00579g>
15. Preidis GA, Versalovic J. Targeting the human microbiome with antibiotics, probiotics, and prebiotics: gastroenterology enters the metagenomics era. *Gastroenterology* [Internet]. 2009 May;136(6):2015-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19462507>.
16. Gibson GR, Probert HM, Loo J Van, Rastall RA, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutr Res Rev* [Internet]. 2004;17(2):259. Disponible en: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0954422404000204.
17. Shen Z, Zhu C, Quan Y, Yang Z, Wu S, Luo W, et al. Relationship between intestinal microbiota and ulcerative colitis : Mechanisms and clinical application of probiotics and fecal microbiota transplantation. *World J Gastroenterol*. 2018;24(1):5-14.
18. Rinaldi E, Consonni A, Guidesi E, Elli M, Mantegazza R, Baggi F. Gut microbiota and probiotic: novel immune system modulators in myasthenia gravis? *Ann N Y Acad Sci*. 2018;(Myasthenia Gravis and Related Disorders):1-10.
19. Kim YA, Keogh JB, Clifton PM. Probiotics, prebiotics, synbiotics and insulin sensitivity. *Nutrition Research Reviews*. 2017;1-17.
20. Shen NT, Maw A, Tmanova LL, Pino A, Ancy K, Crawford C V, et al. Timely Use of Probiotics in Hospitalized Adults Prevents *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review With Meta-Regression Analysis. *Gastroenterology* [Internet]. 2017 Jun;152(8):1889-1900.e9. doi.org/10.1053/j.gastro.2017.02.003
21. Khalesi S, Sun J, Buys N, Jayasinghe R. Effect of probiotics on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension*. 2014; 64(4):897-903.
22. Wilck N, Matus MG, Kearney SM, Olesen SW, Forslund K, Bartolomeus H, et al. Salt-responsive gut commensal modulates TH17 axis and disease. *Nature* [Internet]. 2017 Nov 15;551(7682):585-9. doi.org/10.1038/nature24628.
23. Didari T, Solki S, Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. A systematic review of the safety of probiotics. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2014 Feb 3;13(2):227-39. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14740338.2014.872627>.
24. Brandt LJ, Borody TJ. Endoscopic Fecal Microbiota Transplantation: “First-Line” Treatment for Severe *Clostridium difficile* Infection? *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(8):655-7.
25. Millan B, Park H, Hotte N, Mathieu O, Burguiere P, Tompkins TA, et al. Fecal Microbial Transplants Reduce Antibiotic-resistant Genes in Patients with Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis*. 2016;62(12):1479-86.
26. Suchodolski J, Jergens A. Recent Advances and Understanding of Using Probiotic-Based Interventions to Restore Homeostasis of the Microbiome for the Prevention / Therapy of Bacterial Diseases. *Microbiol Spectr*. 2016;4(2):1-14.
27. Rao K, Safdar N. Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Med* [Internet]. 2016;11(1):56-61. Disponible en: <https://www.journalofhospitalmedicine.com/jhospmed/article/127984/fecal-microbiota-transplant-cdi>
28. Halabe-Cherem J, Hoyo-Ulloa I. Home fecal transplantation in elderly women [Internet]. *Gaceta Medica de México*. 2014;150:106-7. Disponible en: https://www.anmm.org.mx/GMM/2014/n1/GMM_150_2014_1_106-107.pdf
29. Kelly CR, Kahn S, Kashyap P, Laine L, Rubin D, Atreja A, et al. Update on FMT 2015: Indications, Methodologies, Mechanisms and Outlook Members. *Gastroenterology*. 2016;149(1):223-37.
30. Anderson JL, Edney RJ, Whelan K. Systematic review: faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; 1-14.
31. Xu MQ, Cao HL, Wang WQ, Wang S, Cao XC, Yan F, et al. Fecal microbiota transplantation broadening its appli-

- cation beyond intestinal disorders. *World J Gastroenterol*. 2015;21(1):102-11.
32. Kulecka M, Paziewska A, Zeber-Lubecka N, Ambrozkiwicz F, Kopczynski M, Kuklinska U, et al. Prolonged transfer of feces from the lean mice modulates gut microbiota in obese mice. *Nutr Metab* [Internet]. 2016 Dec 23;13(1):57. doi.org/10.1186/s12986-016-0116-8.
 33. Alang N, Kelly CR. Weight Gain After Fecal Microbiota Transplantation. *Open Forum Infect Dis*. 2015;2(1):1-2.
 34. Brown JM, Hazen SL. The Gut Microbial Endocrine Organ: Bacterially-Derived Signals Driving Cardiometabolic Diseases. *Annu Rev Med*. 2015;66:343-59.
 35. Tang WHW, Hazen SL. The contributory role of gut microbiota in cardiovascular disease. *J Clin Invest*. 2014; 124(10):4204-11.
 36. Brown JM, Hazen SL. Microbial modulation of cardiovascular disease. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2018;1-11. doi.org/10.1038/nrmicro.2017.149.
 37. Zhu W, Gregory JC, Org E, Buffa JA, Gupta N, Li L, et al. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyper-reactivity and thrombosis risk. *Cell*. 2016;165(1):111-24.
 38. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature* [Internet]. 2011;472(7341):57-65. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nature09922>.
 39. Seldin MM, Meng Y, Qi H, Zhu WF, Wang Z, Hazen SL, et al. Trimethylamine N-oxide promotes vascular inflammation through signaling of mitogen-activated protein kinase and nuclear factor-kb. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(2):1-12.
 40. Wang Z, Roberts AB, Buffa JA, Levison BS, Zhu W, Org E, et al. Non-lethal Inhibition of Gut Microbial Trimethylamine Production for the Treatment of Atherosclerosis. *Cell* [Internet]. 2015 Dec;163(7):1585-95. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/13543784.2016.1161756>.
 41. Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, Stanton C, Cryan JF, Dinan TG. Minireview: Gut Microbiota: The Neglected Endocrine Organ. *Mol Endocrinol* [Internet]. 2014 Aug; 28(8):1221-38. Disponible en: <https://academic.oup.com/mend/article-lookup/doi/10.1210/me.2014-1108>.
 42. Dinan TG, Cryan JF. The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. 2017;46(1):77-89. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2016.09.007>.
 43. Galligan JJ. Beneficial actions of microbiota-derived tryptophan metabolites. *Neurogastroenterol Motil* [Internet]. 2018 Feb;30(2):e13283. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/nmo.13283>.
 44. Hansen KB, Rosenkilde MM, Knop FK, Wellner N, Diep TA, Rehfeld JF, et al. 2-Oleoyl glycerol is a GPR119 agonist and signals GLP-1 release in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(9):1409-17.
 45. Cohen LJ, Esterhazy D, Kim SH, Lemetre C, Aguilar RR, Gordon EA, et al. Commensal bacteria make GPCR ligands that mimic human signalling molecules. *Nature* [Internet]. 2017;549(7670):48-53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nature23874>.
 46. Zhang P, Meng X, Li D, Calderone R, Mao D, Sui B. Commensal homeostasis of gut microbiota-host for the impact of obesity. *Front Physiol*. 2018;8:1-7.
 47. Moran-Ramos S, López-Contreras BE, Canizales-Quinteros S. Gut Microbiota in Obesity and Metabolic Abnormalities: A Matter of Composition or Functionality? *Arch Med Res*. 2017.
 48. Ley R, Turnbaugh P, Klein S, Gordon J. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* [Internet]. 2006;444(7122):1022-3. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/MED/17183309>.
 49. Rosenbaum M, Knight R, Leibel RL, Science C, Jolla L. The gut microbiota in human energy homeostasis and obesity. *Trends Endocrinol Metab*. 2016;26(9):493-501.
 50. Kobyliak N, Conte C, Cammarota G, Haley AP, Styriak I, Gaspar L, et al. Probiotics in prevention and treatment of obesity: a critical view. *Nutr Metab (Lond)* [Internet]. 2016;13(1):14. Disponible en: <http://www.nutritionandmetabolism.com/content/13/1/14>.
 51. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, Prifti E, Pons N, Le Chatelier E, et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*. 2013;500(7464):585-8.
 52. Heianza Y, Sun D, Smith SR, Bray GA, Sacks FM, Qi L. Changes in Gut Microbiota-Related Metabolites and Long-term Successful Weight Loss in Response to Weight-Loss Diets: The POUNDS Lost Trial. *Diabetes Care* [Internet]. 2018;dc172108. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc17-2108>.
 53. Ejtahed H-S, Angoorani P, Hasani-Ranjbar S, Siadat S-D, Ghasemi N, Larijani B, et al. Adaptation of human gut microbiota to bariatric surgeries in morbidly obese patients: A systematic review. *Microb Pathog* [Internet]. 2018; Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S088240101730270X>.
 54. He M, Shi B. Gut microbiota as a potential target of metabolic syndrome: The role of probiotics and prebiotics. Vol. 7, *Cell and Bioscience*. BioMed Central; 2017. p. 1-14.
 55. Boursier J, Mueller O, Barret M, Machado M, Fizanne L, Araujo-Perez F, et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology*. 2016;63(3):764-75.
 56. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio G V, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2010 Nov 10;(4). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003048.pub3>.
 57. Huang Y, Liu P, Chen Y, Nong B, Huang I-F, Hsieh K-S, et al. Three-Combination Probiotics Therapy in Children With Salmonella and Rotavirus Gastroenteritis. *J Clin Gastroenterol*

- [Internet]. 2014 Jan;48(1):37-42. Disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00004836-201401000-00010>.
58. Miller LE, Ouwehand AC, Ibarra A. Effects of probiotic-containing products on stool frequency and intestinal transit in constipated adults: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Vol. 30, *Annals of Gastroenterology*. 2017. p. 629-39.
 59. Rajilić-Stojanović M, Jonkers DM, Salonen A, Hanevik K, Raes J, Jalanka J, et al. Intestinal Microbiota And Diet in IBS: Causes, Consequences, or Epiphenomena? *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2015 Feb 27;110(2):278-87. Disponible en: <http://www.nature.com/doi/10.1038/ajg.2014.427>.
 60. Principi N, Cozzali R, Farinelli E, Brusaferrero A, Esposito S. Gut dysbiosis and irritable bowel syndrome: The potential role of probiotics. *J Infect* [Internet]. 2018 Feb;76(2):111-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2017.12.013>.
 61. Brusca SB, Abramson SB, Scher JU. Microbiome and mucosal inflammation as extra-articular triggers for rheumatoid arthritis and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(1):101-7.
 62. Abdollahi-roodsaz S, Abramson SB, Scher JU. The metabolic role of the gut microbiota in health and rheumatic disease: mechanisms and interventions. *Nature* [Internet]. 2016;12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2016.68>.
 63. Arrieta M-C, Stiemsma LT, Amenyogbe N, Brown EM, Finlay B. The Intestinal Microbiome in Early Life: Health and Disease. *Front Immunol* [Internet]. 2014 Sep 5;5(Sep-tember):1-18. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2014.00427/abstract>.
 64. Clemente JC, Manasson J, Scher JU. The role of the gut microbiome in systemic inflammatory disease. *BMJ*. 2018; 360:j5145.
 65. Stokholm J, Blaser MJ, Thorsen J, Rasmussen MA, Waage J, Vinding RK, et al. Maturation of the gut microbiome and risk of asthma in childhood. *Nat Commun* [Internet]. 2018;9(1):141. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-017-02573-2>.
 66. Katz-Agranov N, Zandman-Goddard G. The microbiome and systemic lupus erythematosus. *Immunol Res*. 2017; 65(2):432-7.
 67. Mu Q, Zhang H, Liao X, Lin K, Liu H, Edwards MR, et al. Control of lupus nephritis by changes of gut microbiota. *Microbiome* [Internet]. 2017;5(1):73. Disponible en: <http://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40168-017-0300-8>.
 68. Or. Known and Probable Human Carcinogens [Internet]. American Cancer Society. 2018. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/general-info/known-and-probable-human-carcinogens.html>.
 69. Brawner KM, Morrow CD, Smith PD. Gastric microbiome and gastric cancer. Vol. 20, *Cancer Journal (United States)*. 2014. p. 211-6.
 70. Schwabe RF, Jobin C. The microbiome and cancer [Internet]. Vol. 13, *Nature Reviews Cancer*. Nature Publishing Group; 2013. p. 800-12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrc3610>.
 71. Shahanavaj K, Gil-Bazo I, Castiglia M, Bronte G, Passiglia F, Carreca AP, et al. Cancer and the microbiome: potential applications as new tumor biomarker. *Expert Rev Anticancer Ther* [Internet]. 2015 Mar 4;15(3):317-30. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/14737140.2015.992785>.
 72. Wang L, Ganly I. The Oral Microbiome and Oral Cancer. *Clin Lab Med* [Internet]. 2014 Dec;34(4):711-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cl.2014.08.004>.
 73. Bultman SJ. Emerging roles of the microbiome in cancer. *Carcinogenesis* [Internet]. 2014 Feb 1;35(2):249-55. Disponible en: <https://academic.oup.com/carcin/article-lookup/doi/10.1093/carcin/bgt392>.
 74. Wynendaele E, Verbeke F, D'Hondt M, Hendrix A, Van De Wiele C, Burvenich C, et al. Crosstalk between the microbiome and cancer cells by quorum sensing peptides. *Peptides* [Internet]. 2015 Feb;64:40-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2014.12.009>.
 75. Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB, Bajaj JS. Bile acids and the gut microbiome. *Curr Opin Gastroenterol* [Internet]. 2014 May;30(3):332-8. Disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00001574-201405000-00018>.
 76. Phelan JP, Reen FJ, Caparros-Martin JA, O'Connor R, O'Gara F. Rethinking the bile acid/gut microbiome axis in cancer. *Oncotarget* [Internet]. 2017 Dec 29;8(70):115736-47. Disponible en: <http://www.oncotarget.com/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=download&path%5B%5D=22803&path%5B%5D=71989%0Ahttp://ovid-sp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emexb&NEWS=N&AN=620025322>.
 77. Verbeke F, De Craemer S, Debonne N, Janssens Y, Wynendaele E, Van de Wiele C, et al. Peptides as quorum sensing molecules: Measurement techniques and obtained levels in vitro and in vivo. *Front Neurosci*. 2017;11(APR):1-18.
 78. Dapito DH, Mencin A, Gwak GY, Pradere JP, Jang MK, Mederacke I, et al. Promotion of Hepatocellular Carcinoma by the Intestinal Microbiota and TLR4. *Cancer Cell* [Internet]. 2012;21(4):504-16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccr.2012.02.007>.
 79. Ochi A, Nguyen AH, Bedrosian AS, Mushlin HM, Zarbakhsh S, Barilla R, et al. MyD88 inhibition amplifies dendritic cell capacity to promote pancreatic carcinogenesis via Th2 cells. *J Exp Med* [Internet]. 2012;209(9):1671-87. Disponible en: <http://www.jem.org/lookup/doi/10.1084/jem.20111706>.
 80. Pushalkar S, Saxena D, Miller G. Pancreatic Cancer, Inflammation, and Microbiome. *Cancer J*. 2014;20(3):195-202.
 81. Onodera H. Less Invasive Screening for Colorectal Can-

- cer by Microbiota Analysis: Is it a Reality or an Illusion? *EBioMedicine* [Internet]. 2017 Nov;25:5-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.10.020>.
82. Postler TS, Ghosh S. Understanding the Holobiont: How Microbial Metabolites Affect Human Health and Shape the Immune System. *Cell Metab* [Internet]. 2017 Jul;26(1):110-30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2017.05.008>.
 83. Haider HJ, Turnbaugh PJ. Developing a metagenomic view of xenobiotic metabolism [Internet]. Vol. 69, *Pharmacological Research*. Elsevier Ltd; 2013. p. 21-31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2012.07.009>.
 84. Delzenne NM, Bindels LB. Gut microbiota in 2017: Contribution of gut microbiota-host cooperation to drug efficacy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2017.170>.
 85. Klaassen CD, Cui JY. Review: Mechanisms of How the Intestinal Microbiota Alters the Effects of Drugs and Bile Acids. *Drug Metab Dispos* [Internet]. 2015 Sep 1;43(10):1505-21. Disponible en: <http://dmd.aspetjournals.org/cgi/doi/10.1124/dmd.115.065698>.
 86. Thiele I, Clancy CM, Heinken A, Fleming RMT. Quantitative systems pharmacology and the personalized drug-microbiota-diet axis. *Curr Opin Syst Biol* [Internet]. 2017 Aug;4:43-52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coisb.2017.06.001>.
 87. Haider HJ, Gootenberg DB, Chatman K, Sirasani G, Balskus EP, Turnbaugh PJ. Predicting and manipulating cardiac drug inactivation by the human gut bacterium *Eggerthella lenta*. *Science* (80-) [Internet]. 2013 Jul 19;341(6143):295-8. Disponible en: <http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.1235872>.
 88. Clayton TA, Baker D, Lindon JC, Everett JR, Nicholson JK. Pharmacometabonomic identification of a significant host-microbiome metabolic interaction affecting human drug metabolism. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2009 Aug 25;106(34):14728-33. Disponible en: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0904489106>.
 89. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, Reuben A, Andrews MC, Karpinets T V., et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science* (80-) [Internet]. 2018 Jan 5;359(6371):97-103. Disponible en: <http://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.aan4236>.
 90. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillère R, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* (80-) [Internet]. 2018 Jan 5;359(6371):91-7. Disponible en: <http://science.sciencemag.org/content/359/6371/91>.
 91. Ledford H. Gut microbes can shape responses to cancer immunotherapy. *Nature* [Internet]. 2017 Nov 2;319(5):430-1. Disponible en: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nature.2017.22938>.
 92. Maier L, Typas A. Systematically investigating the impact of medication on the gut microbiome. *Curr Opin Microbiol* [Internet]. 2017 Oct;39:128-35. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mib.2017.11.001>.
 93. Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, Wang J, Darzi Y, Faust K, et al. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science* (80-) [Internet]. 2016 Apr 29;352(6285):560-4. Disponible en: <http://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.aad3503>.
 94. Macedo D, Filho AJMC, Soares de Sousa CN, Quevedo J, Barichello T, Júnior HVN, et al. Antidepressants, antimicrobials or both? Gut microbiota dysbiosis in depression and possible implications of the antimicrobial effects of antidepressant drugs for antidepressant effectiveness. *J Affect Disord* [Internet]. 2017 Jan;208:22-32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2016.09.012>.
 95. Mishihiro T, Oka K, Kuroki Y, Takahashi M, Tatsumi K, Saitoh T, et al. Proton pump inhibitor alters oral microbiome in gastrointestinal tract of healthy volunteers. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017 Feb 14; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/jgh.14040>.
 96. Kuntz TM, Gilbert JA. Introducing the Microbiome into Precision Medicine [Internet]. Vol. 38, *Trends in Pharmacological Sciences*. Elsevier Ltd; 2017. p. 81-91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2016.10.001>.
 97. Mueller UG, Sachs JL. Engineering Microbiomes to Improve Plant and Animal Health. *Trends Microbiol* [Internet]. 2015 Oct;23(10):606-17. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2015.07.009>.
 98. Foo JL, Ling H, Lee YS, Chang MW. Microbiome engineering: Current applications and its future. *Biotechnol J* [Internet]. 2017 Mar;12(3):1600099. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/biot.201600099>.
 99. Hofer U. Microbiome: Precision engineering of gut metabolites. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2017 Dec 8;16(1):2-3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro.2017.159>.
 100. O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep* [Internet]. 2006 Jul;7(7):688-93. Disponible en: <http://embor.embopress.org/cgi/doi/10.1038/sj.embor.7400731>.
 101. Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2007;104(3):979-84. Disponible en: <http://www.pnas.org/lookup/doi/10.1073/pnas.0605374104>.
 102. Morris A. Gut microbiota: Fibre restores healthy gut microbiota. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2017;14(2):63-63. Disponible en: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrendo.2017.182>.
 103. Johnson-King B, Terry SF. Future of Microbiomes Through the National Microbiome Initiative. *Genet Test Mol Biomarkers* [Internet]. 2016 Oct;20(10):561-2. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27749134> <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/gtmb.2016.29022.sjt>.